

Hypothèses récentes concernant les mécanismes pathogéniques des maladies à Prions

par Michel MORRE*

RÉSUMÉ

La maturation anormale d'une protéine codée par l'hôte est l'événement cellulaire fondamental des maladies à Prions. Certains auteurs considèrent cette protéine comme étant l'agent pathogène, d'autres comme partie prenante d'un complexe protéine / acide nucléique encore inconnu.

Les deux étiologies infectieuse et génétique de cette maladie supportent une pathogénicité complexe impliquant une interférence avec certaines séquences régulatrices fondamentales de la cellule hôte.

Mots clés : Prions - Spongiforme - Mécanisme pathogénique.

SUMMARY

RECENT HYPOTHESIS CONCERNING THE PATHOGENIC MECHANISM OF PRION DISEASES

The abnormal maturation of a host coded protein is the fundamental cellular event of Prion diseases. Some authors regard this protein as the pathogenic agent itself, some other as part of a yet unknown nucleic acid protein association.

Both the genetic and infectious etiology of this disease support a complex pathogenicity implying an interference with some basic regulatory sequences of the host cell.

Key words : Prion - Spongiform - Pathogenic mechanism.

Le terme de Prion a été défini et utilisé en premier par S. PRUSINER pour désigner des agents pathogènes non conventionnels, inclassables dans les virus et dont le pouvoir infectieux aurait pour seul substrat moléculaire leur protéine constitutive.

* Docteur vétérinaire Sanofi - 31036 Toulouse.

C'est la contraction des termes anglo-saxons « *protein* » et « *infectious* » qui a donné le terme « *Prion* ».

En réalité, derrière ce terme, qui pour la première fois confèrerait à une simple protéine le pouvoir infectieux, s'affrontent deux hypothèses proposées pour le mécanisme pathogénique de ces maladies.

Dans la littérature, on a décrit sept maladies à Prions : les maladies de Gerstmann-Straussler, de Creutzfeld-Jacob et le Kuru chez l'homme, la tremblante ou scrapie chez les ovins, la maladie de consommation (*chronic wasting disease*) chez le chevreuil, l'encéphalopathie transmissible du vison et plus récemment l'encéphalopathie spongiforme bovine. Expérimentalement on a pu reproduire cette maladie chez la souris, le rat, le hamster, le porc et le singe.

Histologiquement, c'est l'image d'encéphalopathie spongiforme qui caractérise ces pathologies. Au microscope électronique, on observe la présence de dépôts de micro-fibrilles. Plusieurs revues récentes ont fait le point des considérations cliniques, épidémiologiques et anatomo-pathologiques en ce domaine.

En l'état actuel de nos connaissances, c'est le mécanisme pathogénique cellulaire qui reste très mal compris. Deux hypothèses essentielles s'affrontent, toutes deux s'appuient sur des considérations biochimiques imprécises qui ne permettent pas de trancher.

Tout le monde s'accorde à dire que la lésion ultrastructurale fondamentale que constituent les micro-fibrilles provient de l'accumulation d'une protéine PrP^{Sc} (Protéine Prion Scrapie) anormale. Celle-ci résulte de la maturation post-traductionnelle anormale : glycosylation et greffage lipidique, d'une protéine normale codée par le génome de l'hôte (LOCHT, 1986).

Alors que la protéine normale endogène PrP (Protéine Prion) et la protéine anormale PrP^{Sc} comportent la même séquence d'acides aminés, elles présentent plusieurs différences :

- contrairement à PrP : la protéine PrP^{Sc} n'est pas digérée totalement par les protéases, elle subit seulement un clivage produisant un fragment de 27 à 30 kDaltons qui conserve le pouvoir « infectieux » ;
- PrP^{Sc} s'agrège en micro-fibrilles ;
- PrP^{Sc} n'est pas libérée des structures cellulaires par action de la phospholipase C ;
- PrP^{Sc} n'est pas révélée par immuno-détection ;
- enfin PrP^{Sc} s'accumule préférentiellement dans le cytoplasme, en particulier dans l'appareil de Golgi, alors que PrP présente une localisation membranaire.

Aujourd'hui, on ne connaît pas encore de façon précise le rôle physiologique de la protéine normale PrP, ni l'identité biochimique exacte du processus de maturation en PrPSc.

A partir de ces constatations biochimiques admises par tous, deux hypothèses pathogéniques s'affrontent.

L'école de S. PRUSINER (1987) considère que la protéine PrPSc est l'agent pathogène ou « Prion » car :

- au cours des procédures de purifications élaborées, le pouvoir infectieux, testé par inoculation au souriceau, copurifie avec cette protéine PrPSc ;

- celle-ci constitue la macromolécule la plus importante dans des préparations infectieuses ;

- les traitements dénaturant ou hydrolysant cette protéine (urée 5M, hypochlorites, etc.) diminuent le titre infectieux ;

- le gène codant pour la protéine PrP est associé à un gène qui régle le temps d'incubation de la maladie ;

- chez la souris, des protéines présentant des séquences d'acides aminés différentes, entraînent des périodes d'incubation différentes ;

- enfin, le traitement par des nucléases ou par l'ion Zn^{++} censé dénaturer les acides nucléiques n'altère pas le pouvoir infectieux des préparations.

L'école de S. PRUSINER défend donc l'idée qu'une protéine endogène après avoir subi une maturation pathologique pourrait devenir le vecteur de transmission d'un processus « infectieux ».

Si cela est confirmé, ce serait la première fois qu'une structure exclusivement protéique se verrait attribuer une capacité infectieuse.

En effet, on considère classiquement que seul un micro-organisme exogène doté d'un patrimoine génétique propre lui permettant de se multiplier dans l'organisme infecté, peut constituer un vecteur infectieux.

D'autres équipes de recherche considèrent qu'en réalité les agents de transmission de ces maladies comportent probablement une courte séquence nucléotidique très intimement complexée à la protéine PrPSc, ce qui en rend l'isolement difficile (AIKEN, 1990).

En effet :

- dans certaines procédures de purification chromatographique, on arrive à séparer partiellement la présence de PrPSc de celle du pouvoir infectieux ;

— par des techniques d'électrophorèse à champs alternés, on isole du complexe des séquences nucléotidiques qui avaient survécu à une attaque nucléasique préalable ;

— par centrifugation différentielle, on peut déterminer la densité de PrPSc et sa valeur est compatible avec celle d'un complexe protéine / acide nucléique (SKLAVIADIS, 1990) ;

— la déglycosylation de PrPSc ne modifie pas son pouvoir infectieux ;

— enfin, différentes souches d'agents infectieux induisent des temps d'incubation et des topographies lésionnelles différentes qui ne correspondent pas à des variations de séquences protéiques primaires de l'agent. Un autre support moléculaire de cette information est donc nécessaire à sa transmission.

On voit que nombre d'incertitudes dans ce débat proviennent de résultats expérimentaux imprécis, sans cesse remis en cause par les progrès constants de la biochimie des protéines et des acides nucléiques.

Le débat est en outre rendu complexe du fait de la double origine étiologique de la maladie : une étiologie transmissible clairement établie pour la tremblante du mouton ou le Kuru et une étiologie génétique bien identifiée pour la maladie de Gerstmann-Straussler chez l'homme.

Cette dualité a fait naître dans beaucoup d'esprits un concept synthétique qui pourrait concilier les deux étiologies, voire les deux hypothèses pathogéniques (WESTAWAY, 1989).

Dans le cadre de ce concept unitaire, la protéine PrPSc jouerait le rôle pivot dans la genèse du désordre cellulaire.

L'apparition de cette protéine anormale serait due à l'action d'une enzyme de maturation post-traductionnelle. Dans l'étiologie génétique, une altération de la séquence primaire de la protéine en modifiant sa conformation permettrait alors l'action de l'enzyme.

Dans l'étiologie transmissible la protéine PrPSc pourrait directement ou par l'intermédiaire d'une séquence nucléique associée, aller activer l'enzyme ou une séquence de génome régulatrice de l'expression de l'enzyme.

Même si l'enchaînement de ces diverses étapes est complexe, aucune n'est contraire aux concepts usuels de la biologie moderne.

En conclusion, on peut considérer que l'identification moléculaire de la maturation de la protéine PrPSc et le clonage de l'éventuelle séquence nucléotidique qu'elle complexe sont des éléments clés pour trancher.

Cette compréhension des mécanismes intimes, supports des maladies à Prions, est importante pour mettre au point des procédés d'inactivation spécifiques, voire envisager une approche vaccinale.

BIBLIOGRAPHIE

- AIKEN (J.M.), MARSH (R.F.). — The search for scrapie agent nucleic acid. *Microbiol. Rev.*, 1990, 54, 242-246.
- LOCHT (C.), CHESEBRO (B.), RACE (R.), KEITH (J.M.). — Molecular cloning and complete sequence of Prion protein cDNA from mouse brain infected with the scrapie agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 6372-6376.
- PRUSINER (S.B.). — Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1571-1581.
- SKLAVIADIS (T.), AKOWITZ (A.), MANUELIDIS (E.E.), MANUELIDIS (L.). — Nuclease treatment results in high specific purification of Creutzfeldt-Jakob disease infectivity with a density characteristic of nucleic acid-protein complexes. *Arch. Virol.*, 1990, 112, 215-229.
- WESTAWAY (D.), CARLSON (G.A.), PRUSINER (S.B.). — Unraveling Prion diseases through molecular genetics. *T.I.N.S.*, 1989, 12, 221-227.
-